IMMUNITÄTSLAGE BEIM MALIGNEN MELANOM

Wilfried Zirbs

1980

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 · 8000 München 5 · Telefon 26 81 77

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der
Universität München
Direktor: Prof. Dr. O. Braun-Falco

IMMUNITÄTSLAGE BEIM MALIGNEN MELANOM

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Wilfried Zirbs

aus

Esslingen

1980

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

Berichterstatter:	Priv. Doz. Dr. G. Burg
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. O. Braun-Falco
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	21. Oktober 1980

UNIV. LEIDEN BIBL.

Meiner Mutter in Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1. Einleitung		
1.1	Definition und Klassifikation des malignen Melanoms	1
1.2	Tumorimmunologie	4
1.3	Literaturübersicht	6
2. Problemstellung und Ziel der Arbeit		10
3. Material und Methode		
3.1	Patientengut	11
3.1.1	Geschlechts- und Altersverteilung	12
3.2	Intrakutanteste mit Recallantigenen	14
3.3	Auswertung	16
4. Ergebnisse		
4.1	Alters- und Geschlechtsverteilung des Patientenkollektivs und der Kontrollgruppe	17
4.2	Einteilung des Patientenkollektivs nach der histologischen Diagnose	17
4.2.1	Einteilung der Kontrollgruppe nach der klinischen Diagnose	21
4.3	Lokalisation des Primärtumors beim Patientenkollektiv	22
4.4	Horizontaler Tumordurchmesser	23
4.5	Eindringtiefe des Primärtumors	24

Seite

4.6 Intrakutanteste mit Recallantigenen 25

4.6.1 Kontrollkollektiv 25

4.6.2 Patientenkollektiv und Kontrollgruppe 26

4.7 Prüfung auf signifikante Unterschiede zwischen Reaktionstyp und verschiedenen Merkmalen innerhalb des Patientenkollektivs 27

4.7.1 Alter 29

4.7.2 Geschlecht 29

4.7.3 Diagnose 29

4.7.4 Lokalisation 33

4.7.5 Horizontaler Tumordurchmesser 33

4.7.6 Eindringtiefe 33

5. Diskussion

5.1 Zelluläre und humorale Überwachung des malignen Melanoms 37

5.2 Intrakutantestungen mit Recallantigenen 39

5.2.1 Alter, Geschlecht, Lokalisation 41

5.2.2 Diagnose, Eindringtiefe, Tumordurchmesser 42

5.3 Unabhängig vom Immunstatus erhobene Befunde bei Melanompatienten 43

6. Zusammenfassung 45

7. Literaturverzeichnis 47

1. Einleitung

1.1 Definition und Klassifikation des malignen Melanoms

Das maligne Melanom ist ein Tumor des neuroektodermalen pigmentbildenden Systems, es gehört zu den bösartigsten Haut- und Schleimhauttumoren. Die Tendenz zur frühen lymphogenen oder hämatogenen Metastasierung läßt die Prognose besonders ungünstig werden (7).

Tumorkranke weisen in der Regel frühzeitig Sekundärsymptome wie Tumorkachexie, Tumoranämie etc. auf, nicht jedoch Patienten mit malignem Melanom. Für einen an diesem Tumor erkrankten Organismus ist eine lange symptomlose Zeit typisch, bis es plötzlich nach Zusammenbruch der Abwehrlage schnell zum letalen Ausgang kommt.

Das maligne Melanom kann sich auf normaler unveränderter Haut, auf einem Nävuszellnävus oder auf dem Boden einer melanotischen Präkanzerose entwickeln. Entsprechend der klinisch-histologischen Klassifikation gibt es folgende Typen des malignen Melanoms (14, 45, 56, 58, 61):

Das Lentigo-maligna-Melanom (Morbus Dubreuilh), das in der Regel eine sehr lange Anamnese aufweist und bevorzugt beim weiblichen Geschlecht an lichtexponierter Haut auftritt. Das superfiziell-spreitende Melanom (SSM) mit kurzer Anamnese, das sich überall an der Haut entwickeln kann, bevorzugt jedoch am Rumpf. Das primär knotige Melanom mit ebenfalls kurzer Anamnese und der ungünstigsten Prognose. Es tritt sowohl auf normaler als auch auf veränderter Haut auf. Das akrolentiginöse Melanom kommt an den Handinnenflächen, Fußsohlen und den terminalen Phalangen vor (62, 72). Mitunter kann es auch sub- oder periungual erscheinen. Diese Läsion kommt jedoch selten vor (17). Das maligne Melanom auf mukösen Membranen wird häufiger bei Farbigen und Orientalen beobachtet als bei Weißhäutigen (62). Es hat wegen seiner Tendenz zum vertikalen Wachstum eine wesentlich schlechtere Prognose als die malignen Melanome der Haut.

Sekundär knotiges Wachstum führt beim superfiziell-spreitenden und beim Lentigo-maligna-Melanom zu weiteren Unterformen (80).

CLARK et al. (14) klassifizieren das maligne Melanom histologisch nach seiner Eindringtiefe:

Niveau 1: Tumorzellen allein in der Epidermis oberhalb der Basalmembran

Niveau 2: Tumorzellen durch die Basalmembran bis ins Stratum papillare

Niveau 3: Tumorzellen bis in die Grenzzone zwischen Stratum papillare und Stratum reticulare

Niveau 4: Befall des Stratum reticulare

Niveau 5: Invasion der Tumorzellen bis in das subkutane Fettgewebe

Eine andere Methode zur Bestimmung der Eindringtiefe mißt die Tumordicke von der Oberfläche der Epidermis bis zu den tiefsten Melanomzellen in der Dermis (8, 9, 29, 88).

Die Bestimmung des prognostischen Index (75, 76, 77) gilt neben der Tumordicke als wesentliche Verbesserung der Prognostik. Er ist das Produkt aus Tumordicke und Mitoseindex, welcher als die maximale Zahl von Mitosen pro mm^2 definiert wird. Der prognostische Index mit einem Wert unter 1,1 zeigt ein niedriges und Werte über 13,0 ein hohes Metastasierungsrisiko an.

1.2 Tumorimmunologie

Die immunologische Auseinandersetzung eines Organismus mit einem Antigen kann sowohl humoral über die Antikörper als auch zellulär über spezifisch informierte Lymphozyten erfolgen. Die durch Antikörper vermittelte Abwehr gehört der Reaktion vom Sofort- oder Frühtyp an, während die zellvermittelte eine Spätreaktion ist.

Obwohl die zellvermittelte Immunreaktion bei der Tumorabwehr die Hauptrolle spielt, wurden in den letzten Jahren auch humorale Faktoren aufgezeigt und deren Signifikanz untersucht (73).

Im allgemeinen nimmt man an, daß die "neoplastischen" Zellen ihre Oberflächenstruktur ändern können, um sich so der Wachstumshemmung zu entziehen. Gleichzeitig wirkt die veränderte Oberflächenstruktur antigen. Durch tumorspezifische Antigene werden diese Zellen für das Immunsystem erkennbar und angreifbar (54). Mit homologen Melanomextrakten als Antigene konnte nachgewiesen werden, daß die Träger eines malignen Melanoms eine zelluläre Immunität gegen diese Tumorantigene entwickeln (25).

Tumorantigene verhalten sich wie schwache Transplantationsantigene (42). Es entwickelt sich folglich nur eine schwache Immunität bei spontan entstehenden Tumoren, während die Immunogenität der meisten experimentellen Tumoren sehr groß ist (2, 71). Der Schutzmechanismus kann daher leicht bei Schwächung des Immunsystems oder bei Immunsuppression entfallen, oder aber die Tumorzellen können durch Verlust ihrer tumorspezifischen Antigene das Abwehrsystem umgehen. Daneben sind schließlich inhibierende Faktoren zu erwähnen, die die Immunreaktion hemmen können, so daß es zu einem verstärkten Wachstum des Tumors kommen kann. Der gleiche Effekt kann durch Antikörper bewirkt werden, wenn diese nicht die zelluläre Abwehr unterstützen.

Der Krankheitsverlauf beim malignen Melanom wird durch immunologische Abwehrmechanismen beeinflußt. Der Nachweis von Antitumor-Antikörpern und lymphozytenvermittelter Zytotoxizität unterstreicht diese Annahme (37, 66). Außerdem lassen die gute Prognose bei Patienten mit intensiver Lymphozyteninfiltration des Primärtumors und das Vorkommen von Spontanregression, Berichte schwanken zwischen 0,08% und 13% (46), sowie das Wiederauftreten der Krankheit bei geschwächter Abwehrlage, auf die Bedeutung immunologischer Abwehrmechanismen schließen (5, 6, 11, 22, 24, 30, 54, 60, 61, 77, 81, 83).

Es kann als sicher angenommen werden, daß beim malignen Melanom ein direkter Zusammenhang zwischen intaktem Zusammenspiel von zellvermitteltem und humoralem Immunsystem, dem klinischen Verlauf und der Prognose des Patienten besteht (45). Patienten mit einer starken Immunreaktion vom Spättyp haben eine bessere Prognose als Patienten mit schwacher Immunantwort (36). Mit Hilfe von Immunsuppression konnte ein vermehrtes Tumorvorkommen nachgewiesen werden (1, 87, 90).

Patienten mit spontaner Regression des malignen Melanoms zeigen eine starke positive Reaktion vom Spättyp bei Testung mit Pilz- und Bakterienantigenen (45). McGOVERN (59) betont, daß die malignen Melanome der Haut eine Tendenz zur Spontanregression aufweisen. Insbesondere fällt dieses Phänomen beim superfiziell-spreitenden Melanom auf.

1.3 Literaturübersicht

Die Bedeutung des Alters und Geschlechts bei Melanompatienten sowie die Lokalisation eines malignen Melanoms wurde in zahlreichen Untersuchungen beschrieben (7, 26, 31, 48, 51, 80).

Maligne Melanome können grundsätzlich in jedem Alter auftreten. KALKHOFF (41) spricht von einer mangelnden Begrenzung ihres Vorkommens auf einen umschriebenen Altersabschnitt. GLÄSER (26) stellte Altersgruppen mit erhöhter Frequenz fest. Er beschreibt den Altersgipfel zwischen 50 und 60 Jahren, BRAUN-FALCO (7) spricht von vermehrtem Befall im mittleren Lebensalter und SMITH (80) sowie STORCK et al. (84) führen als bevorzugtes Erkrankungsalter das 4., 5. und 6. Lebensjahrzehnt an.

Eine Reihe von Autoren betont die Bevorzugung des weiblichen Geschlechts beim Auftreten eines malignen Melanoms (7, 19, 26, 31), andere dagegen sehen die Verteilung auf die Geschlechter eher in einem ausgewogenen Verhältnis (48, 80).
Anscheinend erkranken Frauen zwar häufiger am malignen Melanom, aber sie haben auch die günstigere Prognose (7, 31, 83, 84). HAUSS und PROPPE (31) haben beobachtet, daß sich das maligne Melanom bei Frauen häufiger auf der Dubreuilh'schen Präkanzerose und bei Männern auf Nävuszellnävi entwickelt.

Melanome sind am häufigsten an der Haut lokalisiert, gefolgt vom Befall der Augen und der Schleimhäute (26). Lichtexponierte Körperteile, Populationen mit starker

Lichtexposition und Hellhäutige zeigen eine erhöhte Melanomfrequenz (10, 40, 49, 50, 68). Die Kopf-Hals-Region und die unteren Extremitäten werden als Prädilektionsstellen für maligne Melanome beim weiblichen und die Stammregion beim männlichen Geschlecht beschrieben (31, 39, 45). SMITH (80) beobachtete Melanome am Kopf-Hals und am Stamm bei Männern doppelt so häufig wie bei Frauen. Bei den Frauen waren umgekehrt doppelt so häufig die unteren Extremitäten befallen.

Untersuchungen zur Tiefenausdehnung des Melanoms ergaben, daß die Invasionstiefen 2 und 3 am häufigsten vertreten sind (43). Die Prognose verschlechtert sich mit der Tiefenausdehnung kontinuierlich, das heißt, je tiefer das Melanom in die Haut hineingewachsen ist, je stärker es exophytisch hervorragt und je größer seine Flächenausdehnung ist, umso schlechter wird die Prognose (14, 46, 53, 57, 88).

Die Flächenausdehnung des Melanoms hat einen wesentlich geringeren Einfluß auf die Prognose als die Eindringtiefe (13). Bei einer Invasionstiefe bis zum Stratum papillare beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate bei Frauen 73% beziehungsweise bei Männern 52%, bei einer Invasionstiefe bis ins Fettgewebe sinkt die 5-Jahres-

Überlebensrate auf 45% bei Frauen und 16% bei Männern (32).

LEWIS und KIRYABWIRE (51) sehen die Prognose bei Melanompatienten nicht in Relation zum Alter, Geschlecht, Lokalisation und Ausdehnung. Sie halten die immunologischen Mechanismen für den wichtigsten Faktor bei der Prognose.

2. Problemstellung und Ziel der Arbeit

In der Literatur (5, 11, 29, 54, 63, 67, 74, 82, 89, 93) ist häufig beschrieben worden, daß eine Erkrankung am malignen Melanom in Abhängigkeit von der Immunsituation erfolgt. So lassen sich auch die Berichte über Spontanregression und Prognose dieses malignen Tumors mit der Immunlage in Zusammenhang bringen.

Wir waren daran interessiert, die Immunsituation von Patienten mit malignem Melanom anhand von Intrakutantestungen mit Recallantigenen zu bestimmen. Hierzu haben wir die Resultate der Intrakutantestungen unserer Melanompatienten in Sofort- und Spättypreaktionen eingeteilt, um diese mit einer Kontrollgruppe zu vergleichen.
Da die verschiedenen Melanomtypen primär knotig, superfiziell-spreitend und das Lentigo-maligna-Melanom einen Einfluß auf die Prognose haben, wollten wir feststellen, ob die Immunsituation auch mit der Diagnose in Beziehung gebracht werden kann und ebenso mit dem Alter und Geschlecht der Patienten sowie mit der Lokalisation des Primärtumors. Inwieweit Invasionstiefe und größter Tumordurchmesser die Immunsituation beeinflussen, war ein weiteres Ziel unserer Untersuchungen.

3. Material und Methode

3.1 Patientengut

Es wurden Testprotokolle von 229 Patienten mit malignem Melanom ausgewertet, bei denen an der Dermatologischen Universitätsklinik München von 1967 bis 1977 zur Prüfung der Immunreaktion vom Spättyp die Intrakutanteste mit Trichophytin, Candidin, Tuberkulin und Bakterienantigenen durchgeführt worden waren. Die unvollständigen Angaben einiger Testprotokolle wurden unter "keine Angaben" zusammengefaßt.

Entsprechend der histologischen Diagnose ergaben sich 6 Gruppen:

1.) 100 Patienten mit primär knotigem Melanom (=43,7%)
2.) 47 Patienten mit superfiziell-spreitendem Melanom (SSM) (=20,5%)
3.) 18 Patienten mit Lentigo-maligna-Melanom (= 7,9%)
4.) 23 Patienten mit SSM sekundär knotig (=10,0%)
5.) 2 Patienten mit Lentigo-maligna-Melanom sekundär knotig (= 0,9%)
6.) 39 Patienten mit malignem Melanom (MM)* (=17,0%)

*In der Gruppe "MM" wurden die Patienten zusammengefaßt, bei denen die genaue histologische Klassifizierung fehlte.

Die Kontrollgruppe umfaßte 104 Patienten, deren Immunreaktion vom Spättyp mit denselben Intrakutantestungen geprüft worden war. Die Patienten wurden wegen Erkrankung an Ekzemen, Erythema nodosum, Aphthen, Urtikaria und anderen Dermatosen behandelt (Tabelle 1).

Es wurden 3 Gruppen gebildet:

1.) 22 Patienten mit Ekzemen (=21,1%)
2.) 14 Patienten mit Erythema nodosum (=13,5%)
3.) 68 Patienten mit "Sonstigen Dermatosen" (=65,4%)

In der Gruppe "Sonstige Dermatosen" wurden die Erkrankungen mit nur geringer Fallzahl (1 bis 3 Patienten) zusammengefaßt.

3.1.1 Geschlechts- und Altersverteilung

Das Patientenkollektiv umfaßte 95 (=41,5%) männliche und 134 (=58,5%) weibliche Melanompatienten. Zum Zeitpunkt der Intrakutantestung waren der jüngste Patient 14 Jahre und der älteste 85 Jahre alt. Das Durchschnittsalter betrug 53 Jahre.

Alopezia areata	Mollusca contagiosa
Aphthen	M. Behcet
Asthma bronchiale	M. Boeck
Basaliom	Pityriasis
Cheilitis granulomatosa	Psoriasis vulgaris
Erysipel	Phlegmone
Erythema exsudativum multiforme	
Folliculitis	Prurigo
Furunkulose	Rosacea
Granuloma anulare	Tuberkulose
Impetigo	Trichophytie
Lichen ruber	Urticaria
Lupus erythematodes	Verrucae vulgares
Lupus vulgaris	
Lymphadenose	
Lymphadenopathie	
Lymphopenie	
Lymphom	

Tabelle 1: In der Gruppe "Sonstige Dermatosen" zusammengefaßte Diagnosen des Kontrollkollektivs (n=68).

Die Kontrollgruppe setzte sich aus 45 (=43,3%) männlichen und 59 (=56,7%) weiblichen Patienten zusammen, deren Alter zum Zeitpunkt der Intrakutantestung zwischen 1 Jahr und 83 Jahren lag. Das Durchschnittsalter betrug 37 Jahre.

3.2 Intrakutanteste mit Recallantigenen

Zur Anwendung kamen folgende standardisierte Testsubstanzen: Trichophytin, Candidin, Tuberkulin GT Hoechst (1:1 000, 1:10 000, 1:100 000) und handelsübliche gemischte Bakterienfraktionen (F1 - F4 der Firma Bencard; Tabelle 2).

Die Intrakutanproben wurden nach allgemein gebräuchlichen Richtlinien angewendet und abgelesen (91).

Die Testlösungen wurden an der Innenseite des Unterarms intrakutan injiziert. Die Ablesung der Sofort-typreaktionen erfolgte nach 20 Minuten, die der Spät-typreaktionen nach 48 und 72 Stunden.

Standardisierte Testsubstanzen	Zusammensetzung der Testantigene
Candidin	Candida albicans
Trichophytin	Trichophyton verrucosum
Tuberkulin "GT" Hoechst	Mycobacterium tuberculosis Typ humanus (3Stämme)

Antigenlösung der Firma BENCARD	Enthält Extrakte aus:
F1 Streptococcen-gruppe	Streptococcus pneumoniae Typ I, Streptococcus Lancefield Gruppe C und G
F2 gemischte Gruppe	Neisseria catarrhalis Haemophilus influenzae Staphylococcus aureus Klebsiella pneumoniae (Friedländer Bazillen)
F3	Brucella abortus Bang
F4	Streptococcus viridans

Tabelle 2: Zusammensetzung der verwendeten Testantigene

3.3 Auswertung

Ausgewertet wurden die Protokolle der Intrakutantestungen nach positiver Reaktion ohne Berücksichtigung unterschiedlicher Reaktionsstärken. Die Testergebnisse wurden zum Alter und Geschlecht der Patienten, zur Lokalisation, Größe, Eindringtiefe und Diagnose des Primärtumors in Beziehung gebracht und mit den Ergebnissen bei der Kontrollgruppe verglichen.

Sämtliche Daten wurden auf Lochkarten übertragen und mit dem Statistikprogramm "SPSS" (Statistical package for the social sciencies) am Leibniz Rechenzentrum der Bayerischen Akademie der Wissenschaften ausgewertet.*

Die Signifikanzberechnungen erfolgten nach dem Chi-Quadrat-Test und nach dem nach Yates' korrigierten Chi-Quadrat-Test. Als Signifikanzniveau wurde 5% gewählt (64, 69).

*An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Diplom-Mathematiker H.Kristin bedanken, daß er mir ermöglichte, die Auswertung meiner Daten am Leibniz Rechenzentrum durchzuführen.

4. Ergebnisse

4.1 Alters- und Geschlechtsverteilung des Patientenkollektivs und der Kontrollgruppe

Die 229 Melanompatienten und die 104 Kontrollpersonen, deren Immunreaktion in Intrakutantesten geprüft worden war, wurden in 6 Altersgruppen unterteilt. Bei den Melanompatienten waren die Altersgruppen zwischen 41 und 70 Jahren, bei den Kontrollpersonen die Altersgruppe unter 30 Jahren am häufigsten vertreten (Tabelle 3, Abbildung 1).
Bei der Geschlechtsverteilung der 229 Melanompatienten waren 95 (=41,5%) männlich und 134 (=58,5%) weiblich, bei den 104 Kontrollpersonen waren 45 (=43,3%) männlich und 59 (=56,7%) weiblich.

4.2 Einteilung des Patientenkollektivs nach der histologischen Diagnose

Ein primär knotiges Melanom wurde bei 100 Patienten (=43,7%), ein superfiziell-spreitendes Melanom (SSM) bei 47 (=20,5%) Patienten und ein Lentigo-maligna-Melanom (M. Dubreuilh) bei 18 Patienten (=7,9%) festgestellt und histologisch nachgewiesen. Die weitere Aufschlüsselung der Diagnosegruppen geht aus Tabelle 4 hervor.

Tabelle 3: Verteilung der Altersgruppen beim Patienten- und Kontrollkollektiv.

Altersgruppen [Jahre]	Patientenkollektiv							Kontrollgruppe						
	Gesamt			♂		♀		Gesamt			♂		♀	
	abs.	%	kumuliert	abs.	%	abs.	%	abs.	%	kumuliert	abs.	%	abs.	%
<30	11	4,8	4,8	2	2,1	9	6,7	41	39,4	39,4	19	42,2	22	37,3
31 - 40	39	17,0	21,8	19	20,0	20	14,9	20	19,2	58,7	7	15,6	13	22,0
41 - 50	51	22,3	44,1	21	22,1	30	22,4	18	17,3	76,0	7	15,6	11	18,6
51 - 60	49	21,4	65,5	23	24,2	26	19,4	6	5,8	81,7	3	6,7	3	5,1
61 - 70	52	22,7	88,2	19	20,0	33	24,6	8	7,7	89,4	3	6,7	5	8,5
>70	27	11,8	100,0	11	11,6	16	11,9	11	10,6	100,0	6	13,3	5	8,5
Total	229	100,0	—	95	100,0	134	100,0	104	100,0	—	45	100,0	59	100,0

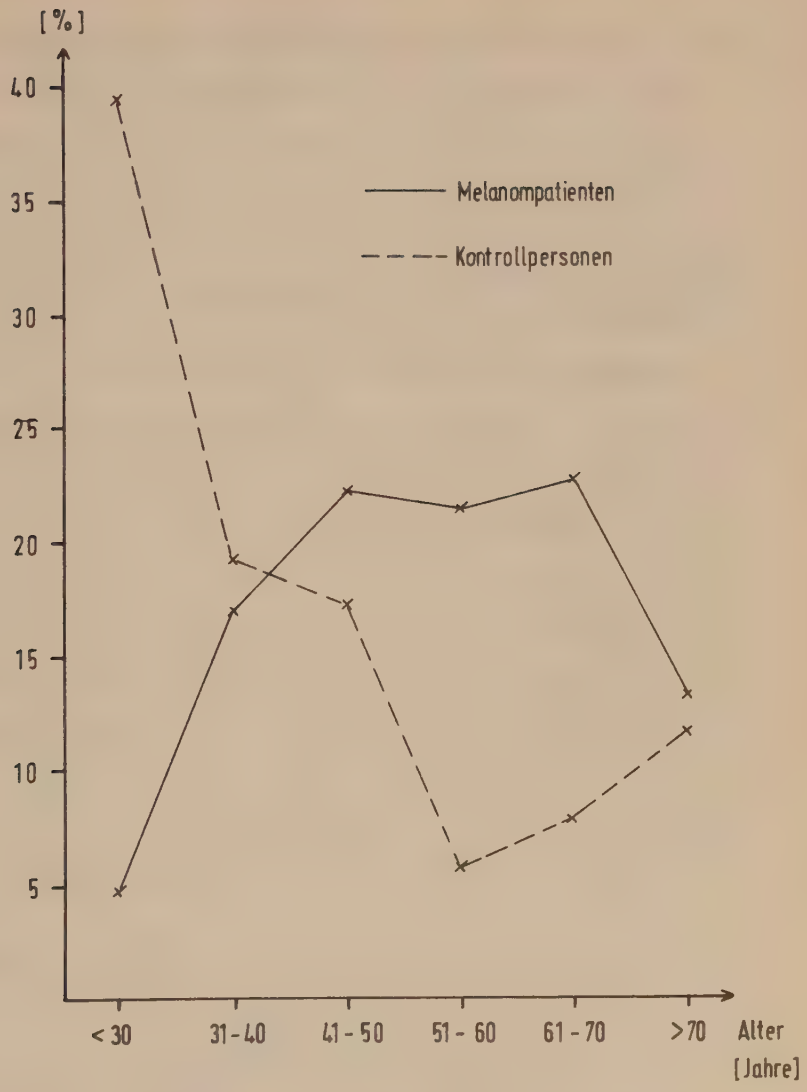

Abbildung 1: Prozentuale Verteilung der Altersgruppen bei den untersuchten Melanompatienten und den Kontrollpersonen.

Unter den verschiedenen Melanomtypen war das primär knotige Melanom sowohl bei den männlichen (40,0%) als auch bei den weiblichen Patienten (46,3%) am häufigsten vertreten (Tabelle 4).

Diagnose (histologisch)	Patientenkollektiv					
	Gesamt		♂		♀	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%
Primär knotiges Melanom	100	43,7	38	40,0	62	46,3
superfiziell-spreitendes-Melanom (SSM)	47	20,5	23	24,2	24	17,9
Lentigo-maligna-Melanom (M. Dubreuilh)	18	7,9	3	3,1	15	11,2
SSM sekundär knotig	23	10,0	10	10,5	13	9,7
M. Dubreuilh sekundär knotig	2	0,9	1	1,1	1	0,7
MM*	39	17,0	20	21,1	19	14,2
Total	229	100,0	95	100,0	134	100,0

Tabelle 4: Diagnosegruppen beim Patientenkollektiv, absolut und prozentual.

*MM : Patienten mit malignem Melanom ohne weitere Differenzierung.

4.2.1 Einteilung der Kontrollgruppe nach der klinischen Diagnose

Von den 104 Kontrollpersonen entfielen 22 (=21,1%) auf die Ekzemgruppe und 14 (=13,5%) auf die Erythema-nodosum-Gruppe. Die Gruppe "Sonstige Dermatosen", in welcher die Diagnosen mit geringer Fallzahl zwischen 1 und 3 zusammengefaßt wurden, wies mit 68 (=65,4%) Personen den höchsten Anteil auf (Tabellen 1 und 5).

Diagnose (klinisch)	Kontrollgruppe					
	Gesamt		♂		♀	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%
"Sonstige Dermatosen"*	68	65,4	30	66,7	38	64,4
Erythema nodosum	14	13,5	3	6,7	11	18,6
Ekzeme	22	21,1	12	26,6	10	17,0
Total	104	100,0	45	100,0	59	100,0

Tabelle 5: Diagnosegruppen beim Kontrollkollektiv, absolut und prozentual.

* "Sonstige Dermatosen" = Krankheiten mit geringer Fallzahl (siehe Tabelle 1).

4.3 Lokalisation des Primärtumors beim Patientenkollektiv

Am häufigsten war die untere Extremität befallen (35,8%), danach folgte der Rücken (25,3%) und der vordere Rumpf (14,0%) (Tabelle 6).
Bei den Frauen war der Sitz eines Melanoms doppelt so häufig (45,5%) an den unteren Extremitäten wie bei den Männern (22,1%). Bei den Männern wiederum war der vordere Rumpf mit 23,2% dreimal so häufig befallen wie bei den Frauen mit 7,5% (Tabelle 6).

Lokalisation des Primärtumors	Häufigkeit					
	Gesamt		♂		♀	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%
Rücken	58	25,3	32	33,7	26	19,4
Obere Extremität	29	12,7	12	12,6	17	12,7
Untere Extremität	82	35,8	21	22,1	61	45,5
Vorderer Rumpf	32	14,0	22	23,2	10	7,5
Kopf	28	12,2	8	8,4	20	14,9
Total	229	100,0	95	100,0	134	100,0

Tabelle 6: Lokalisationsverteilung primär maligner Melanome bei 229 Patienten.

4.4 Horizontaler Tumordurchmesser

Der kleinste Durchmesser eines Melanoms betrug 2 mm, der größte Durchmesser 85 mm. Der Mittelwert betrug 19,7 mm.
Bei 69,9% der Patienten war der Tumordurchmesser kleiner als 2 cm, bei 23,3% zwischen 2 und 4 cm und bei 6,8% größer als 4 cm (Tabelle 7).

größter horizontaler Tumordurchmesser	Patientenkollektiv					
	Gesamt		♂		♀	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%
< 2 cm	153	69,9	58	63,7	95	74,2
2 - 4 cm	51	23,3	24	26,4	27	21,1
> 4 cm	15	6,8	9	9,9	6	4,7
Total *	219	100,0	91	100,0	128	100,0

Tabelle 7: Häufigkeitsverteilung der Tumorgröße, absolut und prozentual.
*10 Patienten blieben wegen mangelnder Durchmesserangaben außer Betracht.

4.5 Eindringtiefe des Primärtumors

Aus den Krankenblättern ging bei 80 Patienten die Eindringtiefe nicht hervor. Von den verbleibenden 149 Patienten hatten 43,6% die Eindringtiefe IV und 34,7% die Eindringtiefe III. Die Verteilung der restlichen Eindringtiefen geht aus Tabelle 8 hervor.

Eindringtiefe	Patientenkollektiv					
	Gesamt		♂		♀	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%
I	6	4,0	3	4,7	3	3,5
II	14	9,4	5	7,8	9	10,6
III	51	34,2	21	32,8	30	35,3
IV	65	43,6	29	45,3	36	42,4
V	13	8,7	6	9,4	7	8,2
Total	149	99,9	64	100,0	85	100,0

Tabelle 8: Verteilung von n=149 Melanomen nach der Eindringtiefe [Level I - V nach CLARK et al. (14)].

4.6 Intrakutanteste mit Recallantigenen

Zur Feststellung der Immunlage bei Melanompatienten und dazu im Vergleich bei einer Kontrollgruppe wurden die Intrakutanteste mit Recallantigenen (siehe Kapitel 3.2) ausgewertet. Es wurde in Soforttypreaktion (= positive Reaktion nach 20 Minuten), Spättypreaktion (= positive Reaktion nach 48 beziehungsweise 72 Stunden) und in eine Sofort- und Spättypreaktion (= positive Reaktionen nach 20 Minuten und nach 48 beziehungsweise 72 Stunden) unterschieden.

4.6.1 Kontrollkollektiv

Das Kontrollkollektiv wurde nach der klinischen Diagnose in eine Ekzemgruppe, eine Erythema nodosum-Gruppe und eine Gruppe "Sonstige Dermatosen" unterteilt und im Hinblick auf ihre Intrakutantestreaktionen untersucht. Hierbei wurde nachgewiesen, daß sich zwischen den einzelnen Diagnosegruppen kein signifikanter Unterschied bei den Intrakutantestungen ergeben hat (Tabelle 9). Somit können alle Kontrollpersonen als ein homogenes Kontrollkollektiv zusammengefaßt und mit dem Patientenkollektiv verglichen werden.

Reaktionstyp (positive Reaktionen)	Diagnosegruppen								
	Ekzeme			Erythema nodosum			"Sonstige Dermatosen"		
	abs.	%	%*	abs.	%	%*	abs.	%	%*
Soforttyp (20')	1	4,5	5,9	1	7,2	9,1	7	10,3	13,5
Spättyp (48/72h)	10	45,4	58,8	7	50,0	63,6	32	47,0	61,5
Sofort-und Spättyp	6	27,3	35,3	3	21,4	27,3	13	19,2	25,0
Keine Angaben	5	22,8	-	3	21,4	-	16	23,5	-
Total (Σ 104)	22	100,0	100,0	14	100,0	100,0	68	100,0	100,0

Tabelle 9: Sofort- und Spättypreaktionen des Kontrollkollektivs bei der Intrakutantestung.
* Bereinigte Werte = Patienten ohne Angabe über den Reaktionszeitpunkt blieben außer Betracht.

4.6.2 Patientenkollektiv und Kontrollgruppe

Beim Vergleich der Soforttyp-, der Spättyp- sowie der Soforttyp- und Spättypreaktionen des Patientenkollektivs und der Kontrollgruppe ergab sich, daß sowohl die Soforttypreaktionen mit 8,6% als auch die Spättypreak-

tionen mit 57,9% bei den Melanompatienten gegenüber der Kontrollgruppe mit 11,2% und 61,3% geringer waren. Ein signifikanter Unterschied lag nicht vor. Bei den Patienten mit gleichzeitiger Soforttyp- und Spättyp-reaktion war der Anteil bei den Melanompatienten mit 33,5% höher als bei den Kontrollpersonen mit 27,5% (Tabelle 10). Für diese prozentuale Schwankung wurde kein signifikanter Unterschied ermittelt.

4.7 Prüfung auf signifikante Unterschiede zwischen Reaktionstyp und verschiedenen Merkmalen innerhalb des Patientenkollektivs

Die Signifikanzprüfungen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test und dem nach Yates' korrigierten Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Als Signifikanzniveau wurde 5% gewählt. Es wurde die Abhängigkeit zwischen Reaktionstyp und folgenden Merkmalen geprüft:

1. Alter
2. Geschlecht
3. Diagnose
4. Lokalisation
5. horizontaler Durchmesser
6. Eindringtiefe [Level I - V nach CLARK et al. (14)]

Reaktionstyp (positive Reaktionen)	Patientenkollektiv									Kontrollgruppe								
	Gesamt			♂			♀			Gesamt			♂			♀		
	abs.	%	%*	abs.	%	%*	abs.	%	%*	abs.	%	%*	abs.	%	%*	abs.	%	%*
Soforttyp (20')	17	7,4	8,6	6	6,3	7,7	11	8,2	9,2	9	8,7	11,2	2	4,4	6,25	7	11,9	14,6
Spättyp (48/72h)	114	49,8	57,9	48	50,5	61,5	66	49,3	55,5	49	47,1	61,3	20	44,4	62,5	29	49,2	60,4
Sofort- und Spättyp	66	28,8	33,5	24	25,3	30,8	42	31,3	35,3	22	21,2	27,5	10	22,2	31,25	12	20,3	25,0
Keine Angaben	32	14,0	–	17	17,9	–	15	11,2	–	24	21,3	–	13	28,9	–	11	18,6	–
Total	229	100,0	100,0	95	100,0	100,0	134	100,0	100,0	104	100,0	100,0	45	100,0	100,0	59	100,0	100,0

Tabelle 10: Aufteilung der positiven Reaktionen in Soforttypreaktionen (nach 20 Minuten) und in Spättypreaktionen (nach 48 und 72 Stunden). * Bereinigte Werte = nur Patienten mit positiven Angaben wurden berücksichtigt, Patienten ohne Angabe über den Reaktionszeitpunkt blieben außer Betracht.

4.7.1 Alter

Die häufigsten Spättypreaktionen in einer Altersgruppe mit 70% zeigten die Melanompatienten unter 30 Jahren. Einen Anteil von 67,4% Spättypreaktionen hatten die 41-50-jährigen und von 61,0% die 61-70-jährigen Patienten. Danach folgten die Altersgruppen 51-60 Jahre mit 55,8%, die über 70-jährigen mit 47,8% und die 31-40-jährigen mit 47,1% Spättypreaktionen. Die prozentualen Unterschiede zwischen den einzelnen Altersgruppen waren im Chi-Quadrat-Test nicht signifikant (Tabelle 11).

4.7.2 Geschlecht

Aus Tabelle 12 geht hervor, daß von den männlichen Melanompatienten 61,5% nur eine Spättypreaktion, 7,7% nur eine Soforttypreaktion und 30,8% eine Sofort- und Spättypreaktion zeigten. Auf die Frauen entfielen 55,5% Spättypreaktionen, 9,2% Soforttypreaktionen sowie 35,3% Sofort- und Spättypreaktionen. Der prozentuale Unterschied von 6,0% mehr Spättypreaktionen bei den Männern gegenüber den Frauen war nicht signifikant (Tabelle 12).

4.7.3 Diagnose

Wie Tabelle 13 zeigt, bestehen zwischen den verschie-

Reaktionstyp (positive Reaktionen)	Altersgruppen																	
	< 30			31-40			41-50			51-60			61-70			>70		
	abs.	%	%*	abs.	%	%*	abs.	%	%*	abs.	%	%*	abs.	%	%*	abs.	%	%*
Soforttyp (20')	2	18,2	10,0	3	7,7	8,8	0	0	0	5	10,2	11,6	4	7,7	9,7	3	11,2	13,1
Spättyp (48/72h)	7	63,6	70,0	16	41,0	47,1	31	60,8	67,4	24	49,0	55,8	25	48,1	61,0	11	40,7	47,8
Sofort-und Spättyp	1	9,1	20,0	15	38,5	44,1	15	29,4	32,6	14	28,6	32,6	12	23,1	29,3	9	33,3	39,1
Keine Angaben	1	9,1	-	5	12,8	-	5	9,8	-	6	12,2	-	11	21,1	-	4	14,8	-
Total	11	100,0	100,0	39	100,0	100,0	51	100,0	100,0	49	100,0	100,0	52	100,0	100,0	27	100,0	100,0

Tabelle 11: Sofort- und Spättypreaktionen in den verschiedenen Altersgruppen, absolut und prozentual. * Bereinigte Werte = Patienten ohne Angabe über den Reaktionszeitpunkt blieben außer Betracht.

denen Melanomtypen prozentuale Unterschiede im Reaktionsvermögen auf Intrakutanteste mit Recallantigenen. Patienten mit primär knotigem Melanom reagieren in 57,9% der Fälle mit einer Spättypreaktion, während Patienten mit einem superfiziell-spreitendem Melanom in 71,4% der Fälle mit einer Spättypreaktion antworten. Patienten mit einem Lentigo-maligna-Melanom zeigen in 43,7% und Patienten mit einem superfiziell-spreitendem Melanom sekundär knotig in 42,1% der Fälle eine Spättypreaktion. Diese Unterschiede sind jedoch nicht signifikant (Tabelle 13).

Reaktionstyp (positive Reaktionen)	Geschlecht ♂			♀		
	abs.	%	%*	abs.	%	%*
Soforttyp (20')	6	6,3	7,7	11	8,2	9,2
Spättyp (48/72h)	48	50,5	61,5	66	49,3	55,5
Sofort- und Spättyp	24	25,3	30,8	42	31,3	35,3
Keine Angaben	17	17,9	-	15	11,2	-
Total (Σ 229)	95	100,0	100,0	134	100,0	100,0

Tabelle 12: Geschlechtsverteilung der Sofort- und Spättypreaktionen bei Melanompatienten.

* Bereinigte Werte = Patienten ohne Angabe über den Reaktionszeitpunkt blieben außer Betracht.

Reaktionstyp (positive Reaktionen)	Melanomtyp												Σ
	primär knotiges Melanom		superfiziell-spreitendes Melanom (SSM)		Lentigo-maligna-Melanom (M. Dubreuilh)		SSM sekundär knotig		Lentigo-maligna-Melanom sekundär knotig		MM (keine histologische Klassifizierung)		
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.
Soforttyp (20')	5	5,7	3	7,1	3	18,8	2	10,5	0	0	4	12,9	17
Spättyp (48/72h)	51	57,9	30	71,4	7	43,7	8	42,1	0	0	18	58,1	114
Sofort-und Spättyp	32	36,4	9	21,4	6	37,5	9	47,4	1	100,0	9	29,0	66
Total	88	100,0	42	99,9	16	100,0	19	100,0	1	100,0	31	100,0	197

Tabelle 13: Sofort- und Spättypreaktionen bei den verschiedenen Melanomtypen, absolut und prozentual. * Patienten ohne Angabe des Reaktionszeitpunktes wurden nicht berücksichtigt.

4.7.4 Lokalisation

Bezüglich der Lokalisation des Primärtumors fiel auf, daß bei Befall des vorderen Rumpfes am häufigsten Spättypreaktionen auftraten (73,1%), während die Spättypreaktionshäufigkeit bei den restlichen Lokalisationen zwischen 53,8% und 56,6% betrug. Signifikante Unterschiede in der Spättypreaktionsfähigkeit zwischen den einzelnen Lokalisationen des Primärtumors wurden nicht ermittelt (Tabelle 14).

4.7.5 Horizontaler Tumordurchmesser

Aus Tabelle 15 geht hervor, daß bei einem Tumordurchmesser > 4 cm die Spättypreaktionshäufigkeit 76,9%, bei einem Tumordurchmesser < 2 cm 56,8% und bei einem Tumordurchmesser von 2 - 4 cm 54,8% betrug. Zwischen den verschiedenen horizontalen Tumordurchmessern besteht in der Spättypreaktionshäufigkeit kein signifikanter Unterschied (Tabelle 15).

4.7.6 Eindringtiefe

Zwischen den einzelnen Eindringtiefen nach CLARK et al. (14) ergab sich in der Spättypreaktionshäufigkeit kein

Reaktionstyp (positive Reaktionen)	Lokalisation														
	Rücken			obere Extremität			untere Extremität			vorderer Rumpf			Kopf		
	abs.	%	%*	abs.	%	%*	abs.	%	%*	abs.	%	%*	abs.	%	%*
Soforttyp (20')	5	8,6	9,4	2	6,9	9,1	8	9,8	11,4	1	3,2	3,8	1	3,6	3,8
Spättyp (48/72h)	30	51,7	56,6	12	41,4	54,5	39	47,6	55,7	19	59,4	73,1	14	50,0	53,8
Sofort- und Spättyp	18	31,1	34,0	8	27,6	36,4	23	28,0	32,9	6	18,7	23,1	11	39,3	42,4
Keine Angaben	5	8,6	-	7	24,1	-	12	16,6	-	6	18,7	-	2	7,1	-
Total (Σ229)	58	100,0	100,0	29	100,0	100,0	82	100,0	100,0	32	100,0	100,0	28	100,0	100,0

Tabelle 14: Sofort- und Spättypreaktionen bei den verschiedenen Melanomlokalisationen, absolut und prozentual. * Bereinigte Werte = Patienten ohne Angabe über den Reaktionszeitpunkt blieben außer Betracht.

signifikanter Unterschied. Auf die Eindringtiefe Niveau I entfielen mit 100% die meisten Spättypreaktionen, die wenigsten mit 52,5% auf Niveau IV. Auf die restlichen drei Eindringtiefen entfielen auf Niveau II 66,7%, Niveau III 55,1% und Niveau V 60,0% (Tabelle 16).

Reaktionstyp (positive Reaktionen)	Horizontaler Tumordurchmesser								
	< 2 cm			2 - 4 cm			> 4 cm		
	abs.	%	%*	abs.	%	%*	abs.	%	%*
Soforttyp (20')	14	9,2	10,6	2	3,9	4,7	1	6,7	7,7
Spättyp (48/72h)	75	49,0	56,8	23	45,1	54,8	10	66,7	76,9
Soforttyp- und Spättyp	43	28,1	32,6	17	33,3	40,5	2	13,3	15,4
Keine Angaben	21	13,7	-	9	17,7	-	2	13,3	-
Total (Σ 219)	153	100,0	100,0	51	100,0	100,0	15	100,0	100,0

Tabelle 15: Sofort- und Spättypreaktionen bei den verschiedenen horizontalen Tumordurchmessern, absolut und prozentual.

* Bereinigte Werte = Patienten ohne Angabe über den Reaktionszeitpunkt blieben ausser Betracht.

Reaktionstyp (positive Reaktionen)	Eindringtiefen														
	Niveau I			Niveau II			Niveau III			Niveau IV			Niveau V		
	abs.	%	%*	abs.	%	%*	abs.	%	%*	abs.	%	%*	abs.	%	%*
Soforttyp (20')	0	0	0	0	0	0	6	11,8	12,2	2	3,1	3,4	1	7,7	10,0
Spättyp (48/72h)	6	100,0	100,0	8	57,1	66,7	27	52,9	55,1	31	47,7	52,5	6	46,1	60,0
Sofort-und Spättyp	0	0	0	4	28,6	33,3	16	31,4	32,7	26	40,0	44,1	3	23,1	30,0
Keine Angaben	0	0	-	2	14,3	-	2	3,9	-	6	9,2	-	3	23,1	-
Total (Σ 149)	6	100,0	100,0	14	100,0	100,0	51	100,0	100,0	65	100,0	100,0	13	100,0	100,0

Tabelle 16: Sofort- und Spättypreaktionen bei den verschiedenen Eindringtiefen nach CLARK et al. (14), absolut und prozentual.

* Bereinigte Werte = Patienten ohne Angabe über den Reaktionszeitpunkt blieben außer Betracht.

5. Diskussion

5.1 Zelluläre und humorale Überwachung des malignen Melanoms

In Abhängigkeit von der Immunitätslage konnte ein unterschiedlicher maligner Krankheitsverlauf bei Melanompatienten beobachtet werden (20, 34, 44, 51, 54). Während einige Autoren bei Melanompatienten eine Beeinträchtigung des zellvermittelten Immunsystems sehen (3, 63), betonen andere Autoren, daß eine derartige Störung der Malignomentwicklung nicht vorangeht (38, 45, 81, 93). Das Vorhandensein von spezifischen Melanomantigenen wurde durch Nachweis von Antimelanom-Antikörpern bestätigt (12, 24, 52, 54, 55, 63, 65, 66, 74). Zellvermittelte Immunreaktionen spielen ebenso wie humorale Antikörper bei der immunologischen Überwachung des malignen Melanoms eine Rolle (16, 22, 33, 37, 67, 70, 82, 93). Die hierbei wichtigsten Untersuchungsmethoden sind der Zytotoxizitätstest (86), der Kolonie-Hemmtest (33), der Leukozyten-Adhärenz-Hemmtest (28, 47) und die Hautteste als In-Vivo-Untersuchung mit verschiedenen Antigenen. Methoden zur Bestimmung des Immunstatus werden in Tabelle 17 nach KOKOSCHKA und MICKSCHE (44) aufgeführt.

In-vivo-Untersuchungen	
Hauttest (Immunreaktionen vom verzögerten Typ)	
abs. Lymphozytenzahl und Subpopulationen (T-, B-Zellen)	
Monozytenzahl	
Primäre Antikörperreaktionen	
Serum-Immunglobuline	
Lokale Entzündungsreaktion	
RES-Particle Clearance	
In-vitro-Untersuchungen	
Lymphozytenfunktion:	Transformation
	Mediator-Produktion
	Direkte Zytotoxizität
	AK-abhängige Lymphozytotoxizität
Monozyten-Makrophagen-Funktion:	Zytotoxizität
	Chemotaxis
	Phagozytose

Tabelle 17 (nach KOKOSCHKA und MICKSCHE): Methoden zur Bestimmung des Immunstatus.

Die Funktion des zellulären Immunsystems kann in vivo mittels der kutanen Immunreaktionen vom verzögerten Typ gegen Recallantigene, gegen autologes und allogenes Melanommaterial überprüft werden (44).

5.2 Intrakutantestungen mit Recallantigenen

Die Intrakutanteste werden bei Melanompatienten und bei Patienten mit anderen Neoplasien meistens mit mehreren Antigenen gleichzeitig durchgeführt (15, 18, 22, 27, 36, 78, 89, 92, 93).

FASS et al. (22) erhielten anhaltend positive Phänomene der Spätreaktivität unter anderem mit bakteriellen Antigenen, jedoch keine intradermalen Reaktionen auf autologes Melanommaterial bei Patienten mit metastasierendem malignem Melanom.
Untersuchungen an 50 unbehandelten Melanompatienten zeigten vor allem die verminderte In-vivo-Reaktivität gegen den autologen Tumor bereits in frühen Krankheitsstadien sowie den Verlust der allgemein- und tumorspezifischen kutanen Überempfindlichkeitsreaktionen bei disseminiertem Melanom (44). SEIGLER et al. (78) führten an 114 Melanompatienten mit Metastasen eine Verlaufskontrolle der Hautreaktionen auf verschiedene

Antigene durch. Sie stellten eine verstärkte Hautreaktion bei Melanompatienten nach 15 Minuten und nach 60 Minuten gegenüber den Kontrollpersonen fest. Nach 24 und 72 Stunden zeigten sich keine signifikanten Unterschiede mehr und nach 48 Stunden waren die Reaktionen signifikant schwächer.

Eigene Untersuchungen ergaben, daß 57,9% der mit Recallantigenen getesteten Melanompatienten nach 48 beziehungsweise nach 72 Stunden eine Spättypreaktion zeigten gegenüber 61,3% der Kontrollgruppe. Ein signifikanter Unterschied zwischen diesen Gruppen konnte jedoch nicht ermittelt werden. 8,6% der Melanompatienten und 11,2% der Kontrollpersonen zeigten nur eine Soforttypreaktion nach 20 Minuten. Eine gleichzeitige Sofort- und Spättypreaktion entwickelten 33,5% der Melanompatienten gegenüber 27,5% der Kontrollgruppe. Auch hier konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

WEESBACH et al. (89) testeten 65 Melanompatienten mit Candidin, Trichophytin und Tuberkulin auf ihre Spätreaktionsfähigkeit vom Tuberkulintyp. Sie stellten keine von den Normalpersonen abweichenden Reaktionen fest und konstatierten, daß im Vergleich zu den entsprechenden Kontrollgruppen keine Störung der Reaktionsfähigkeit

des lymphoretikulären Gewebes bei Kranken mit malignem Melanom vorliegt, wie sie bei anderen malignen Tumoren vermutet wird (30). Ebenso sahen GOLOMB et al. (27) und CROWTHER et al. (15) bei ihren Intrakutantestungen keine Unterschiede zur Kontrollgruppe.
Bei ZIEGLER et al. (93) reagierten 8 Patienten im Stadium I auf 5 Antigene zu 100% positiv und 11 Patienten im Stadium II und III nur zu 73% positiv.
HERSH (36) stellte bei Melanompatienten eine signifikant höhere Immunreaktion auf Candidin und Mumps fest als bei Patienten mit Lungentumor.
Bei einer 58-jährigen Patientin mit metastasierendem Melanom, das sich spontan und vollständig zurückgebildet hatte, ergaben die Hautreaktionen auf bakterielle und fungoide Antigene eine starke positive Reaktionsfähigkeit vom verzögerten Typ (11).

5.2.1 Alter, Geschlecht, Lokalisation

Bei BLUMING et al. (4) entwickelten 11 von 16 Patienten einen positiven Test auf einen autologen Tumorextrakt. Dabei bestand keine Beziehung zu Geschlecht, Alter, Bestandsdauer oder Stadium des Melanoms.

Bei unseren Untersuchungen konnten wir zwischen der Spätreaktionsfähigkeit und dem Geschlecht der Melanompatienten keine signifikanten Unterschiede feststellen. Ebenso ließ sich in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors keine signifikant unterschiedliche Reaktionsfrequenz auf die verschiedenen Recallantigene feststellen.
Bei der Altersverteilung der Melanompatienten beobachteten wir die häufigsten Erkrankungen im 4., 5. und 6. Lebensjahrzehnt. Ausgehend von der Annahme, daß bei Melanompatienten die zelluläre Reaktivität gestört sein könnte, bleibt die Frage nach der Abhängigkeit vom Alter offen. Wir konnten jedenfalls in den verschiedenen Altersgruppen keine signifikanten Unterschiede in der Reaktionsfrequenz ermitteln.

5.2.2 Diagnose, Eindringtiefe, Tumordurchmesser

Wir untersuchten, ob entsprechend den Diagnosegruppen "primär knotiges Melanom", "superfiziell-spreitendes Melanom", Lentigo-maligna-Melanom", "SSM sekundär knotig" und "Lentigo-maligna-Melanom sekundär knotig" Unterschiede im Reaktionsverhalten auf Recallantigene festzustellen waren. Hierbei ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Unter Berücksichtigung der Eindringtiefe des Primärtumors konnte kein signifikanter Unterschied in der Spätreaktionsfähigkeit auf Recallantigene festgestellt werden. Ebenso war bei Betrachtung der unterschiedlichen horizontalen Tumordurchmesser keine vermehrte beziehungsweise verminderte Spätreaktionsfähigkeit bei Testung mit Recallantigenen nachzuweisen.

Unsere vorliegenden Ergebnisse haben keine signifikante Abweichung der Immunsituation bei Melanompatienten von der untersuchten Kontrollgruppe ergeben. Wir konnten somit keine Störung im Immunsystem von Melanompatienten nachweisen.

5.3 Unabhängig vom Immunstatus erhobene Befunde bei Melanompatienten

Unabhängig von der Spätreaktionsfähigkeit der Melanompatienten ergab sich in Übereinstimmung mit den Angaben in der Literatur (7, 26, 31) ein verstärkter Befall des weiblichen Geschlechts mit 58,5% gegenüber den männlichen Patienten mit 41,5%. Erstaunlicherweise konnte SMITH (80) jedoch bei seinem Patientengut von 510 Melanompatienten eine Beteiligung der Männer mit 253 Personen und der Frauen mit 257 Personen aufweisen.

Somit handelt es sich in diesem Fall um ein ausgewogenes Verhältnis zwischen den Geschlechtern.
Das vermehrte Auftreten eines malignen Melanoms im Kopf-Hals-Bereich und an den Extremitäten bei Frauen und am Stamm bei den Männern, wie es beschrieben wird (26, 31), konnten wir bei unseren Untersuchungen bestätigen.
Weiterhin haben wir ein vermehrtes Auftreten von Melanomen im 4., 5. und 6. Lebensjahrzehnt beobachtet.
Die Invasionstiefe der meisten Melanome lag im Level III und IV, der horizontale Melanomdurchmesser betrug bei 70% der Patienten weniger als 2 cm.

Diese unabhängig vom Immunstatus erhobenen Befunde können dahingehend interpretiert werden, daß das vorliegende Melanomkollektiv den sonst in der Literatur bekannten typischen Melanomkollektiven entspricht, so daß die eigenen Ergebnisse der Intrakutantestungen mit denen in der Literatur verglichen werden konnten.

6. Zusammenfassung

Von den im Zeitraum von 1967 bis 1977 an der Dermatologischen Klinik der Universität München am malignen Melanom operierten Patienten wurden die Protokolle von 229 Patienten ausgewertet, die prä- oder postoperativ mit verschiedenen Recallantigenen (Candidin, Trichophytin, Tuberkulin, Bakterien) auf ihre Fähigkeit zur zellulären Sofort- und Spättypreaktion getestet worden waren.
Die Kontrollgruppe umfaßte 104 nicht am malignen Melanom erkrankte Personen, deren Sofort- und Spättypreaktionsfähigkeit auf dieselben Recallantigene getestet worden war.

Die Auswertung der Testprotokolle hat ergeben, daß 57,9% der Melanomkranken eine Spättypreaktion zeigten gegenüber 61,3% der Kontrollpersonen. Ein prozentualer Unterschied bestand ebenfalls bei den Soforttypreaktionen: Patientenkollektiv 8,6%, Kontrollpersonen 11,2%. Bei gleichzeitiger Sofort- und Spättypreaktion war der Anteil bei den Melanompatienten mit 33,5% höher als bei den Kontrollpersonen mit 27,5%. Bei einem Signifikanzniveau von 5% bestand kein Unterschied zwischen Melanomkranken und der Kontrollgruppe.

Zwischen den verschiedenen Melanomtypen (primär knotiges Melanom, superfiziell-spreitendes Melanom, Lentigo-maligna-Melanom, SSM sekundär knotig, Lentigo-maligna-Melanom sekundär knotig) konnte in der Spättypreaktionsfähigkeit kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Ebenfalls keine signifikanten Unterschiede waren zwischen der Eindringtiefe, dem horizontalen Tumordurchmesser, der Lokalisation, dem Geschlecht und Alter der Melanompatienten einerseits und der Spättypreaktionsfähigkeit andererseits festzustellen.

7. Literaturverzeichnis

(1) BALNER, H.:
Immunosuppression and neoplasia.
Rev. europ. Etud. clin. biol. 15, 599 (1970)

(2) BARLETT, G.L.:
Effect of host immunity on the antigenic strength of primary tumors.
J. nat. Cancer Inst. 49, 493 (1972)

(3) BICKHARDT, R. und J. KUNZE:
Beiträge zur immunologischen Reaktionsbereitschaft beim Malignen Melanom.
Zschr. Hautkr. 49, 315-333 (1974)

(4) BLUMING, A.Z., C.L. VOGEL, J.L. ZIEGLER und J.W. KIRYABWIRE:
Delayed cutaneous sensitivity reactions to extracts of autologous malignant melanoma: a second look.
J. nat. Cancer Inst. 48, 17-24 (1972)

(5) BODURTHA, A.J., J. BERKELHAMMER, Y.H. KIM, J.F. LAUCIUS und M.J. MASTRANGELO:
A clinical, histologic, and immunologic study of a case of metastatic malignant melanoma undergoing spontaneous remission.
Cancer 37, 735-742 (1976)

(6) BOYD, W.:
The spontaneous regression of cancer.
C.C. Thomas, Springfield, Ill. USA (1966)

(7) BRAUN-FALCO, O.:
Maligne Melanome der Haut aus dermatologischer Sicht.
Chirurg 45, 345-356 (1974)

(8) BRESLOW, A.:
Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma.
Ann. Surg. 172, 902-908 (1970)

(9) BRESLOW, A.:
Tumor thickness, level of invasion and node dissection in stage I cutaneous melanoma.
Ann. Surg. 182, 572-575 (1975)

(10) BROWN, M.M.L., C. SHARP, D.S. McMILLAN und V.J. McGOVERN:
Genetic predisposition to melanoma and other skin cancers in Australians.
Med. J. Austr. 1, 852-853 (1971)

(11) BULKLEY, G.B., M.H. COHEN, P.M. BANKS, D.H. CHAR und A.S. KETCHAM:
Long-term spontaneous regression of malignant melanoma with visceral metastases. Report of a case with immunologic profile.
Cancer 36, 485-494 (1975)

(12) CHAR, D.H., L. JEROME, J.L. McCOY und R.B. HERBERMAN:
Cell-mediated immunity to melanoma-associated antigens in patients with ocular malignant melanoma.
Amer. J. Ophthal. 79, 812-816 (1975)

(13) CHRISTOPHERS, E. und O. BRAUN-FALCO:
Melanom - Feingewebliche Untersuchungen und Prognose.
Arch. derm. Forsch. 244, 217 (1972)

(14) CLARK, W.H., L. FROMM, E.A. BERNARDINO, M.C. MIHM:
The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin.
Cancer Res. 29, 705-727 (1969)

(15) CROWTHER, D., G.H. FAIRLEY und R.L. SEWELL:
Lymphoid cellular responses in the blood after immunization in man.
J. exp. Med. 129, 849-869 (1969)

(16) CURRIE, G.A., F. LEJEUNE und G.H. FAIRLEY:
Immunization with irradiated tumor cells and specific lymphocyte cytotoxicity in malignant melanoma.
Brit. med. J. II, 305-310 (1971)

(17) DAVIS, N.C., G.R. McLEOD, G.L. BEARDMORE, J.H. LITTLE, R.L. QUINN und J. HOLT:
Primary cutaneous melanoma: a report from the Queensland melanoma project.
CA 26, 80-107 (1976)

(18) DE GAST, G.C., T.H. THE, H.S. KOOPS, H.A. HUIGES, J. OLDHOFF und H.O. NIEWEG:
Humoral and cell-mediated immune response in patients with malignant melanoma. I. In vitro lymphocyte reactivity to pha and antigens following immunization.
Cancer 36, 1289-1297 (1975)

(19) DeVITA, V.T. und R.I. FISHER:
Natural history of malignant melanoma as related to therapy.
Cancer Treat. Rep. 60, 153-157 (1976)

(20) EILBER, F.R. und D.L. MORTON:
Impaired immunologic reactivity and recurrence following cancer surgery.
Cancer 25, 362-367 (1970)

(21) EVERSON, T.C. und W.H. COLE:
Spontaneous regression of cancer.
W.B. SAUNDERS Co., Philadelphia/London 1966

(22) FASS, L., R.B. HERBERMAN, J.L. ZIEGLER und J.W. KIRYABWIRE:
Cutaneous hypersensitivity reactions to autologous extracts of malignant melanoma cells.
Lancet I, 116-118 (1970)

(23) FITZPATRICK, P.J., T.C. BROWN und J. REID:
Malignant melanoma of the head and neck: a clinico-pathological study.
Can. J. Surg. 15, 90-101 (1972)

(24) FOSSATI, G., M.I. COLNAGHI, G. DELLA PORTA, N. CASCINELLI und U. VERONESI:
Cellular and humoral immunity against human malignant melanoma.
Int. J. Cancer 8, 344-350 (1971)

(25) FRITZ, J., K.GROND und G.P. TILZ:
Zur cellulären Immunität beim Melanomalignom.
Arch. Derm. Res. 255, 203-209 (1976)

(26) GLÄSER, A.:
Klinische Pathologie der Geschwülste, Lieferung 2
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-New York (1977)

(27) GOLOMB, F.M., A.C. SOLOWEY, A. POSTEL, S.L. GUMPORT und J.C. WRIGHT:
Induced remission of malignant melanoma with actinomycin D. Immunologic implications.
Cancer 20, 656-662 (1967)

(28) HALLIDAY, W.J., A.E. MALUISH, J.H. LITTLE und N.C. DAVIES:
Leucocyte adherence inhibition and specific immunoreactivity in malignant melanoma.
Int. J. Cancer 16, 645-658 (1975)

(29) HANSEN, M.G. und A.B. McCARTEN:
Tumor thickness and lymphocytic infiltration in malignant melanoma of the head and neck.
Am. J. Surg. 128, 557-561 (1974)

(30) HATTLER, B.G. und D.B. AMOS:
Reactions obtained with transferred lymphocytes in patients with advanced cancer.
J. nat. Cancer Inst. 35, 927-935 (1965)

(31) HAUSS, H. und A. PROPPE:
Melanom - Lokalisation und Geschlecht.
Arch. derm. Forsch. 244, 193 (1972)

(32) HAUSS, H.:
Die Bedeutung des Geschlechts für die Entwicklung und Prognose des Melanoms.
Vortrag Medizinische Gesellschaft Kiel 1973

(33) HELLSTRÖM, K.E., I. HELLSTRÖM, H.O. SJOEGREN und G.A. WARNER:
Cell-mediated immunity to human tumor antigens. In: Progress in immunology. First Intern. Congr. of Immunology. Hrsg. Amos. B. New York-London: Academic Press S.939 (1971)

(34) HELM, F.:
Einführung in die Tumorimmunotherapie.
In: Fortschritte der prakt. Dermatologie und Venerologie, Bd. 8, S.55-61, Springer-Verlag 1976

(35) HERSH, E.H., J.E. CURTIS, W.T. BUTLER, R.D. ROSSEN und A.R. CHEEMA:
Host-defense failure in the etiology and pathogenesis of malignant disease.
In: Environment and Cancer, Baltimore, Maryland, The Williams and Wilkins Co., pp. 407-427 (1972)

(36) HERSH, E.H., J.U. GUTTERMAN, G.M. MAVLIGIT, C. M. McBRIDE und M.A. BURGESS:
Immunocompetence, Immunodeficiency, Immunopotentiation, and Prognosis in Malignant Melanoma.
In: Neoplasms of the skin and Malignant Melanoma Year Book Medical Publishers, Inc., Chicago, p. 331 (1976)

(37) HOLMES, E.C., F.R. EILBER und D.L. MORTON:
Immunotherapy of malignancy in humans.
J. Amer. med. Assoc. 232, 1052-1055 (1975)

(38) JOHNSON, M.W., H.I. MAIBACH und S.E. SALMON:
Skin reactivity in patients with cancer:
impaired delayed hypersensitivity or faulty
inflammatory response?
N. Engl. J. Med. 284, 1255-1257 (1971)

(39) JONES WILLIAMS, W., K. DAVIES, W.M. JONES und
M.M. ROBERTS:
Malignant melanoma of the skin: prognostic value
of histology in 89 cases.
Br. J. Cancer 22, 452-460 (1968)

(40) JUNG, E.G., A. BERSCH und C. KÖHLER:
Melanom - Lichtexposition und Lokalisation.
Arch. derm. Forsch. 244, 195-196 (1972)

(41) KALKHOFF, K.W.:
Vorläufige Ergebnisse der Arbeitsgemeinschaft
"Malignes Melanom" (8-jährige Gemeinschaftsarbeit
von 11 deutschen Hautkliniken).
Arch. derm. Forsch. 244, 183 (1972)

(42) KLEIN, G.:
Tumor antigens.
Ann. Rev. Microbiol. 20, 223 (1966)

(43) KLOSTERMANN, G.F. und H.-J. HEITE:
Das Tiefenwachstum des Melanoms in Relation zur Prognose.
Arch. derm. Forsch. 244, 214 (1972)

(44) KOKOSCHKA, E.-M. und M. MICKSCHE:
Immunologie und Therapie des malignen Melanoms.
Wien. klin. Wschr. 89, 612-622 (1977)

(45) KOPF, A.W., R.S. BART und R. RODRIGUEZ-SAINS:
Malignant Melanoma: A Review. Section 5.
Familial malignant melanoma.
J. Dermatol. surg. Oncol. 3, 65 (1977)

(46) KÜHNL-PETZOLDT, Chr. und H.-J. HEITE:
The Significance of Histopathological Findings for the Prognosis of Malignant Melanoma.
Arch. derm. Forsch. 252, 79-80 (1975)

(47) LAMPERT, F. und E. DIETMAIR:
Leukozyten-Adhärenz-Inhibition: Ein einfacher in-vitro-Test zum Nachweis tumorspezifischer Immunität und blockierender Serumfaktoren bei Kindern mit Malignomen.
Infection 1, 17-23 (1973)

(48) LANDTHALER, M. und O. BRAUN-FALCO:
Familiäres hereditäres malignes Melanom.
Med. Klin. 74, 353-357 (1979)

(49) LEE, J.A.H. und J.M. MERRILL:
Sunlight and the etiology of malignant melanoma: A Synthesis.
Med. J. Austr. 2, 846 (1970)

(50) LEE, J.A.H. und J.M. MERRILL:
Sunlight and melanoma.
Lancet 2, 550-551 (1971)

(51) LEWIS, M.G. und J.W.M. KIRYABWIRE:
Aspects of behavior and natural history of malignant melanoma in Uganda.
Cancer 21, 876-887 (1968)

(52) LEWIS, M.G., R.L. IKONOPISOV, R.C. NAIRN, T.M. PHILLIPS, G.H. FAIRLEY, D.C. BODENHAM und P. ALEXANDER:
Tumor-specific antibodies in human malignant melanoma and their relationship to the extent of the disease.
Brit. med. J. III, 547-552 (1969)

(53) LITTLE, J.H.:
Histology and prognosis in cutaneous malignant melanoma.
In: McCarthy, W.H., ed. Melanoma and Skin Cancer. Proceedings International Cancer Conference, Sydney (1972)

(54) MACHER, E.:
Immunologische Aspekte beim malignen Melanom.
Arch. derm. Forsch. 244, 234-239 (1972)

(55) MACKIE, R.M., W.G.S. SPILG, C.E. THOMAS und A.J. COCHRAN:
Cell-mediated immunity in patients with malignant melanoma.
Brit. J. Derm. 87, 523-528 (1972)

(56) McGOVERN, V.J., R.A. CALDWELL, C.A. DUNCAN, L.R. FINLAY-JONES, E.G. HARDY, J.D. HICKS, J.H. LITTLE und R.L. QUINN:
Moles and malignant melanoma: terminology and classification.
Med. J. Austr. 1, 123-125 (1967)

(57) McGOVERN, V.J.:
The classification of melanoma and its relationship with prognosis.
Pathology 2, 85-98 (1970)

(58) McGOVERN, V.J., M.C. MIHM, C. BAILLY, J.C. BOOTH, W.H. CLARK, A.J. COCHRAN, E.G. HARDY, J.D. HICKS, A. LEVENE, M.G. LEWIS, J.H. LITTLE und G.W. MILTON:
The classification of malignant melanoma and its histologic reporting.
Cancer 32, 1446-1457 (1973)

(59) McGOVERN, V.J.:
Spontaneous regression of melanoma.
Pathology 7, 91-99 (1975)

(60) MEHNERT, J.H. und J.L. HEARD:
Staging of malignant melanoma by depth of invasion: a proposed index to prognosis.
Am. J. Surg. 110, 168-176 (1965)

(61) MIHM, M.C., W.H. CLARK und L. FROM:
The clinical diagnosis, classification and histogenetic concepts of the early stages of cutaneous malignant melanoma.
N. Engl. J. Med. 284, 1078-1082 (1971)

(62) MIHM, M.C., W.H. CLARK und R.J. REED:
The clinical diagnosis of malignant melanoma.
Semin. Oncol. 2, 105-118 (1975)

(63) MISGELD, V.:
Zur Immunologie des Melano-Malignoms.
Hautarzt 24, 511-519 (1973)

(64) MITTENECKER, E.:
Planung und statistische Auswertung von Experimenten.
Verlag Franz Deuticke Wien, 1971

(65) MORTON, D.L., R.A. MALMGREN, E.C. HOLMES und A.S. KETCHAM:
Demonstration of antibodies against human malignant melanoma by immunofluorescence.
Surgery 64, 233-240 (1968)

(66) MUNA, N.M., S. MARENS und Ch. SMART:
Detection by immunofluorescence of antibodies specific for human malignant melanoma cells.
Cancer 23, 88-93 (1969)

(67) NAGEL, G.A.:
Anhaltspunkte für Tumorimmunität beim malignen Melanom des Menschen.
Schweiz. med. Wschr. 100, 995-1000 (1970)

(68) NATHAN, L., T.C. HALL und S. FARBER:
Biological aspects of human malignant melanoma.
Cancer 20, 650-655 (1967)

(69) NIE, N.H., C.H. HULL, J.G. JENKINS, K. STEINBRENNER und D.H. BENT:
Statistik-Programmsystem für die Sozialwissenschaften.
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-New York, 1976

(70) PETER, H.H., J. PAVIE.FISCHER, W.H. FRIDMAN, C. AUBERT, J.-P. CESARINI, R. ROUBIN und F.M. KOURILSKY:
Cellmediated cytotoxicity in vitro of human lymphocytes against a tissue culture melanoma cell line (IGR 3).
J. Immunol. 115, 539-548 (1975)

(71) PREHN, R.T.:
Immunomodulation of tumor growth.
Amer. J. Path. 77, 119 (1974)

(72) REED, R.J.:
Acral lentiginous melanoma.
In: New Concepts in Surgical Pathology of the Skin.
New York, Wiley, pp. 89-90, 1976

(73) RITTS, R.E. und H.B. NEEL:
An overview of cancer immunology.
Mayo Clin. Proc. 49, 118 (1974)

(74) SCHIEFERSTEIN, G.:
Zur Immunologie des malignen Melanoms.
Klin. Wschr. 53, 241-253 (1975)

(75) SCHMOECKEL, Ch.:
The prognostic index in malignant melanoma.
Vortrag American Academy of Dermatology.
Dallas 1977

(76) SCHMOECKEL, Ch. und O. BRAUN-FALCO:
Prognostic index in malignant melanoma.
Arch. Dermatol. 114, 871-873 (1978)

(77) SCHMOECKEL, Ch., K. KAVIANI NEJAD und O. BRAUN-FALCO:
Der prognostische Index beim malignen Melanom.
Pathologe 1, 71-78 (1980)

(78) SEIGLER, H.F., W.W. SHINGLETON, R.S. METZGAR und C.E. BUCKLEY III:
Immunotherapy in patients with melanoma.
Ann. Surg. 178, 352-359 (1973)

(79) SMITH, J.L. und J.S. STEHLIN:
Spontaneous regression of primary malignant melanomas with regional metastases.
Cancer 18, 1399-1415 (1965)

(80) SMITH, J.L.:
Histopathology and biologic behaviour of malignant melanoma.
In: Neoplasms of the skin and Malignant Melanoma
Year Book Medical Publishers, Inc., Chicago,
p. 293 (1976)

(81) SOUTHAM, C.M. und A. BRUNSCHWIG:
Quantitative studies of autotransplantation of human cancer. Preliminary report.
Cancer 14, 971-978 (1968)

(82) STEWART, T.H.:
The presence of delayed hypersensitivity reactions in patients toward cellular extracts of their malignant tumors.
Cancer 23, 1368-1387 (1969)

(83) STORCK, H.:
Zur Klinik und Therapie des malignen Melanoms.
Hautarzt 21, 187 (1970)

(84) STORCK, H., F.OTT und K. SCHWARZ:
Maligne Melanome.
In: Hdb. d. med. Radiologie Bd. 19/I (Diethelm, L. und Mitarbeiter, Hrsg.) S. 161-257. Berlin-Heidelberg-New York, Springer Verlag (1972)

(85) SUMNER, W.C. und A.G. FORAKER:
Spontaneous regression of human melanoma; clinical and experimental studies.
Cancer 13, 79-81 (1960)

(86) TAKASUGI, M. und E. KLEIN:
A microassay for cell-mediated immunity.
Transplantation 9, 219-227 (1970)

(87) TING, R.C. und L.W. LAW:
Thymic function and carcinogenesis.
Progr. exp. Tumor Res. 9, 165 (1967)

(88) WANEBO, H.J., J. WOODRUFF und J.G. FORTNER:
Malignant melanoma of the extremities: a clinico-pathologic study using levels of invasion (micro-stage).
Cancer 35, 666-676 (1975)

(89) WEESBACH, H.W., G. LISCHKA und H. TRITSCH:
Fähigkeit zur Spätreaktion bei Patienten mit malignem Melanom.
Arch. derm. Forsch. 245, 346-352 (1972)

(90) WEIR, D.M.:
Immunologie für Studierende und Ärzte.
F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart-New York 1975

(91) WERNER, M. und V. RUPPERT:
Praktische Allergie-Diagnostik.
Thieme-Verlag Stuttgart 1974

(92) WODNIANSKY, P.:
Über die Ergebnisse intrakutaner Testungen mit Bakterienantigenen bei verschiedenen Dermatosen.
Z. Haut- und Geschl.Kr. 38, 143-150 (1965)

(93) ZIEGLER, J.L., M.G. LEWIS, J.M.S. LUYOMBYA und J.W.M. KIRYABWIRE:
Immunologic studies in patients with malignant melanoma in Uganda.
Brit. J. Cancer 23, 729-734 (1969)

Herrn Prof. Dr. O. Braun-Falco, Direktor der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München, danke ich für die Überlassung des Dissertationsthemas sowie für die Möglichkeit, in der Klinik die Arbeit anzufertigen.

Bei Herrn Privatdozent Dr. G. Burg bedanke ich mich für seine stets freundliche Beratung und wertvolle Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Meiner lieben Ehefrau danke ich vielmals für die Geduld und hilfreiche Unterstützung bei der Fertigstellung der Arbeit.

Bei meinen beiden Tanten, Brunhilde und Waltraud Wasserrab, möchte ich mich für all ihre Hilfe bedanken.

Wilfried Zirbs

L E B E N S L A U F

10. 3. 1947	in Esslingen am Neckar geboren als einziges Kind der Eheleute Kurt und Marga Zirbs, geborene Wasserrab.
1954 - 1958	Volksschule Esslingen am Neckar.
1958 - 1964	Realschule in Esslingen am Neckar.
18. 3. 1964	Abschluß der Realschule.
1964 - 1967	Lehre als Kraftfahrzeugschlosser in der Firma Daimler-Benz AG, Stuttgart-Untertürkheim.
27. 9. 1967	Facharbeiterbrief als Kfz-Schlosser.
1967 - 1969	Grundwehrdienst.
1969 - 1973	Studium der Fachrichtung Wirtschaftsingenieurwesen an der Fachhochschule Karlsruhe.
20. 7. 1973	Graduierungsurkunde zum Wirtschaftsingenieur (grad.).
1973 - 1974	Tätigkeit als Vertriebsbeauftragter.
1974 - 1979	Studium der Zahnheilkunde an der Ludwig Maximilians-Universität München.
4. 7. 1979	Zahnmedizinisches Staatsexamen.
17. 7. 1979	Bestallung als Zahnarzt.
21. 4. 1976	Eheschließung mit Sylvia Kratschmayr.
1. 4. 1979	Geburt meines Sohnes Dominik.
seit 1.8.79	Assistenzzahnarzt bei Dr. J. Ferstl in Ingolstadt.